



(10) **DE 10 2010 030 187 A1** 2011.12.22

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 030 187.6**

(22) Anmeldetag: **16.06.2010**

(43) Offenlegungstag: **22.12.2011**

(51) Int Cl.: **C07D 401/04 (2006.01)**

C07D 403/04 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft,
13353, Berlin, DE**

(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **4-Cyan-2-sulfonylphenyl)pyrazolyl-substituierte Pyridinone und Pyrazinone und ihre Verwendung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Pyrazinon und Pyridon Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft neue thioarylhaltige Pyrazinon und Pyridon Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems.

[0002] Die Humane Leukozyten-Elastase (HLE, EC 3.4.21.37), auch Humane Neutrophile Elastase (HNE, hNE) genannt, gehört zur Familie der Serinproteasen. Das proteolytische Enzym findet sich in den azurophilen Granula der polymorphkernigen Leukozyten (engl. polymorphonuclear leukocytes, PMN leukocytes). Die intrazelluläre Elastase nimmt eine wichtige Funktion in der Pathogenabwehr wahr, indem über Phagozytose aufgenommene Fremdpartikel abgebaut werden. Aktivierte neutrophile Zellen setzen die HNE aus den Granula in den Extrazellulärraum frei (extrazelluläre HNE), wobei ein Teil der freigesetzten HNE an der Außenseite der neutrophilen Zellmembran verbleibt (membranständige HNE). Das hochaktive Enzym ist in der Lage, eine Vielzahl von Bindegewebsproteinen abzubauen, z. B. die Proteine Elastin, Kollagen und Fibronectin. Elastin kommt in hohen Konzentrationen in allen Gewebetypen vor, die eine hohe Elastizität zeigen, z. B. in der Lunge und in Arterien. Bei einer Vielzahl von pathologischen Prozessen (z. B. Gewebeverletzungen) spielt die HNE eine Rolle beim Gewebeab- und -umbau (engl. tissue remodeling). Darüber hinaus ist die HNE ein wichtiger Modulator bei entzündlichen Prozessen. HNE induziert beispielsweise eine erhöhte Genexpression von Interleukin-8 (IL-8).

[0003] Es wird daher angenommen, dass die HNE bei vielen Erkrankungen, Verletzungen und pathologischen Veränderungen, deren Entstehung und/oder Progression mit einem entzündlichen Geschehen und/oder einem proliferativen und hypertrophen Gewebe- und Gefäßumbau in Zusammenhang steht, eine wichtige Rolle spielt. Dies können insbesondere Erkrankungen und/oder Schädigungen der Lunge oder des Herz-Kreislauf-Systems sein, oder es kann sich hierbei um eine Sepsis, um Krebs-Erkrankungen oder um andere entzündliche Erkrankungen handeln.

[0004] In diesem Zusammenhang zu nennende Erkrankungen und Schädigungen der Lunge sind insbesondere die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease, COPD), das akute Atemwegssyndrom (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS), die zystische Fibrose (engl. cystic fibrosis, CF; auch Mukoviszidose genannt), das Lungenemphysem (engl. lung emphysema) und die akute Lungenschädigung (engl. acute lung injury, ALI). Erkrankungen und Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems, in denen die HNE involviert ist, sind zum Beispiel Gewebeveränderungen bei einer Herzinsuffizienz und Reperfusionsschäden nach einem Myokardinfarkt (engl. acute myocardial infarct, AMI), der kardiogene Schock, das akute Koronarsyndrom (engl. acute coronary syndrome, ACS) sowie Aneurysmen. Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Sepsis sind beispielsweise eine systemische entzündliche Reaktion (engl. systemic inflammatory response syndrome, SIRS), die schwere Sepsis, der septische Schock und das multiple Organversagen (engl. multi-organ failure, MOF; multi-organ dysfunction, MODS) sowie die intravaskuläre Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation, DIC). Beispiele für einen Gewebeab- und -umbau bei Krebsprozessen sind das Einwandern von Krebszellen in das gesunde Gewebe (Metastasenbildung) und die Neuausbildung von versorgenden Blutgefäßen (Neo-Angiogenese). Andere entzündliche Krankheiten, bei denen die HNE eine Rolle spielt, sind rheumatoide Erkrankungen, zum Beispiel die rheumatoide Arthritis, chronische Darmentzündungen (engl. inflammatory bowel disease, IBD; Morbus Crohn, engl. Crohn's disease, CD; Colitis ulcerosa, engl. ulcerative colitis, UC) und die Arteriosklerose.

[0005] Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Elastase-vermittelten pathologischen Prozessen ein verschobenes Gleichgewicht zugrunde liegt zwischen der freien Elastase und dem körpereigenen Elastase-Inhibitorprotein (hauptsächlich das alpha-1-Antitrypsin, AAT) [Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Stockley, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 49–52 (1999)]. AAT liegt im Plasma im hohen Überschuss vor und neutralisiert so sehr schnell freie HNE. In verschiedenen pathologischen Prozessen ist die Konzentration an freier Elastase erhöht, so dass lokal die Balance zwischen Protease und Protease-Inhibitor zu Gunsten der Protease verschoben ist. Zudem ist die membranständige Elastase der aktivierten PMN-Zellen vor einer Inhibition durch AAT weitestgehend geschützt. Gleiches gilt für die freie Elastase, die sich in einem erschwert zugänglichen Mikrokompartment zwischen der neutrophilen Zelle und der angrenzenden Gewebezelle (z. B. Endothelzelle) befindet. Zusätzlich herrschen stark oxidierende Bedingungen im Umfeld von aktivierten Leukozyten (engl. oxidative burst), wodurch AAT oxidiert wird und in der inhibitorischen Wirkung mehrere Größenordnungen verliert.

[0006] Neue Elastase-inhibierende Wirkstoffe (exogen verabreichte Inhibitoren der HNE) sollten demnach ein niedriges Molekulargewicht aufweisen, um in der Lage zu sein, auch die membranständige HNE und die im geschützten Mikrokompartment befindliche HNE (s. o.) zu erreichen und zu inhibieren. Hierzu ist auch eine gute Stabilität der Substanzen in vivo notwendig (geringe in vivo-Clearance). Außerdem sollten diese Verbindungen stabil sein unter oxidativen Bedingungen, um im Krankheitsgeschehen nicht an inhibitorischer Potenz zu verlieren.

[0007] Die Pulmonale Arterielle Hypertonie (PAH) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.8 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Eine zunehmende Verengung der Lungenstrombahn führt zu einer Mehrbelastung des rechten Herzens, die bis zum Rechtsherzversagen gehen kann. Definitionsgemäß liegt bei einer chronischen pulmonalen Hypertonie ein pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung vor (Normalwert < 20 mmHg). Die Pathophysiologie der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist gekennzeichnet durch Vasokonstriktion und Remodeling der Pulmonalgefäße. Bei der chronischen PAH kommt es zu einer Neomuskularisierung primär nicht muskularisierter Lungengefäße, und die Gefäßmuskulatur der bereits muskularisierten Gefäße nimmt an Umfang zu. Durch diese zunehmende Obliteration der Lungenstrombahn kommt es zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens, die zu einer verminderten Auswurfleistung des rechten Herzens führt und letztlich in einem Rechtsherzversagen endet (M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 13S–24S). Mit einer Prävalenz von 1–2 pro einer Million handelt es sich bei PAH um eine äußerst seltene Erkrankung. Das mittlere Alter der Patienten wurde auf 36 Jahre geschätzt, nur 10% der Patienten waren über 60 Jahre alt. Deutlich mehr Frauen als Männer sind betroffen (G. E. D'Alonzo et al., *Ann. Intern. Med.* 1991, 115, 343–349).

[0008] Trotz aller Fortschritte in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Auf dem Markt befindliche Standardtherapien (z. B. Prostacyclin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren) sind in der Lage, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten zu verbessern. Hierbei handelt es sich um primär hämodynamische Therapieprinzipien, die den Gefäßtonus beeinflussen, jedoch keinen direkten Einfluss auf die pathogenen Remodeling-Prozesse haben. Darüber hinaus ist die Anwendbarkeit dieser Medikamente durch die z. T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Der Zeitraum, über den unter einer spezifischen Monotherapie die klinische Situation der Patienten verbessert oder stabilisiert werden kann, ist begrenzt (z. B. aufgrund einer Toleranzentwicklung). Es erfolgt schließlich eine Therapieeskalation und somit eine Kombinationstherapie, bei der mehrere Medikamente gleichzeitig gegeben werden müssen.

[0009] Neue Kombinationstherapien sind eine der aussichtsreichsten zukünftigen Therapieoptionen zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. In diesem Zusammenhang ist die Erkundung neuer pharmakologischer Mechanismen zur Behandlung der PAH von besonderem Interesse (Ghofrani et al., *Herz* 2005, 30, 296–302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609–619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719–733). Vor allem solche Therapieoptionen, die direkt in das Remodeling-Geschehen eingreifen (anti-Remodeling-Mechanismen, reverse-Remodeling-Mechanismen), könnten Grundlage einer mehr ursächlichen Behandlung sein und somit einen großen Vorteil für die Patienten bringen. Neue Therapien sollten hierbei mit den bekannten kombinierbar sein. Um in einer solchen Kombinationstherapie das Risiko für störende Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten zu minimieren, sollten diese neuen Wirkstoffe metabolisierende P450 CYP-Enzyme nicht oder in nur sehr geringem Maße hemmen.

[0010] Heute geht man davon aus, dass die Elastase beim pathologischen Remodeling eine zentrale Rolle spielt. In Tiermodellen und in Patienten mit einem erhöhten arteriellen Lungenblutdruck (pulmonale arterielle Hypertension) konnte eine Fragmentierung des Bindegewebes (interne elastische Lamina) festgestellt werden [Rabinovitch et al., *Lab. Invest.* 55, 632–653 (1986)], und in Tiermodellen für die pulmonale arterielle Hypertension (hypoxisches Ratten- und Mausmodell, Monocrotalin Rattenmodell) konnte eine erhöhte Elastase-Aktivität gezeigt werden, die mit der Fragmentierung des Bindegewebes einherging [Todorovich-Hunter et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 213–223 (1992)]. Man vermutet, dass der zu beobachtende Gewebeumbau im Verlauf des Krankheitsgeschehens der pulmonalen arteriellen Hypertonie durch ein Elastase-vermitteltes Freisetzen von bindegewebsständigen Wachstumsfaktoren induziert wird, z. B. des basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktors (engl. basic fibroblast growth factor, bFGF) [Rabinovitch, *Am. J. Physiol.* 277, L5–L12 (1999)]. Im hypoxischen Mausmodell für die pulmonale arterielle Hypertension konnte ein positiver Effekt mit einem überexprimierten Elastase-Inhibitorprotein gezeigt werden [Zaidi et al., *Circulation* 105, 516–521 (2002)]. Im Monocrotalin-Rattenmodell für die pulmonale arterielle Hypertension konnte eine positive Wirkung mit synthetischen, niedermolekularen Elastase-Inhibitoren gezeigt werden; hierbei war auch ein günstiger Effekt beim Gewebeumbau zu verzeichnen [Cowan et al., *Nature Med.* 6, 698–702 (2000)]. Alle bisher bekannten niedermoleku-

laren Elastase-Inhibitoren sind jedoch wenig selektiv, chemisch reaktiv und/oder nur begrenzt oral verfügbar, was eine klinische Entwicklung eines oralen Elastase-Inhibitors in diesen Indikationen bisher vereitelt.

[0011] Der Begriff "pulmonale arterielle Hypertonie" umfasst bestimmte Formen der pulmonalen Hypertonie, wie sie z. B. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt worden sind (Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venedig 2003; G. Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 5S–12S).

[0012] Die pulmonale arterielle Hypertonie beinhaltet nach dieser Einteilung die Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH, früher auch als primäre pulmonale Hypertonie, PPH, bezeichnet), die Familiär bedingte Pulmonale Arterielle Hypertonie (FPAH), die persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen sowie die Assoziierte Pulmonal-Arterielle Hypertonie (APAH), welche assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und Medikamente (z. B. von Appetitzüglern), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, oder mit anderen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen und Splenektomie.

[0013] Andere Formen der pulmonalen Hypertonie umfassen beispielsweise die mit Linksherzerkrankungen assoziierte pulmonale Hypertonie, z. B. bei ventrikulären oder valvulären Erkrankungen, die mit Erkrankungen der Atemwege und/oder der Lunge assoziierte pulmonale Hypertonie, z. B. bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, interstitieller Lungenkrankheit oder Lungenfibrose, die auf chronische thrombotische und/oder embolische Erkrankungen zurückzuführende pulmonale Hypertonie, z. B. bei thromboembolischer Obstruktion von Lungenarterien, sowie die durch allgemein entzündliche Krankheitsprozesse oder durch spezielle Ursachen hervorgerufene pulmonale Hypertonie (z. B. bei Schistosomiasis, Sarkoidose und Tumorerkrankungen).

[0014] Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine langsam fortschreitende Lungenerkrankung, die durch eine Behinderung der Atemströmung charakterisiert ist, welche durch ein Lungenemphysem und/oder eine chronische Bronchitis hervorgerufen wird. Die ersten Symptome der Erkrankung zeigen sich in der Regel ab dem vierten bis fünften Lebensjahrzehnt. In den darauffolgenden Lebensjahren verschlimmert sich häufig die Kurzatmigkeit und es manifestiert sich Husten, verbunden mit einem ausgiebigen und stellenweise eitrigen Auswurf und einer Stenose-Atmung bis hin zu einer Atemnot (Dyspnoe). COPD ist in erster Linie eine Krankheit von Rauchern: Rauchen ist verantwortlich für 90% aller COPD-Fälle und 80–90% aller COPD-Todesfälle. COPD ist ein großes medizinisches Problem und stellt weltweit die sechst häufigste Todesursache dar. Von den über 45-jährigen Menschen sind ca. 4–6% betroffen.

[0015] Obwohl die Behinderung der Atemströmung nur partiell und zeitlich befristet sein kann, ist COPD nicht heilbar. Behandlungsziel ist folglich eine Verbesserung der Lebensqualität, die Linderung der Symptome, die Verhinderung akuter Verschlechterungen und die Verlangsamung der fortschreitenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Bestehende Pharmakotherapien, die sich seit den letzten zwei bis drei Jahrzehnten kaum geändert haben, sind das Verwenden von Bronchodilatoren, um blockierte Atemwege zu öffnen, und in bestimmten Situationen Kortikosteroide, um die Entzündung der Lunge einzudämmen [P. J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269–280 (2000)]. Die chronische Entzündung der Lunge, hervorgerufen durch Zigarettenrauch oder andere Reizstoffe, ist die treibende Kraft der Krankheitsentwicklung. Der zugrunde liegende Mechanismus beinhaltet Immunzellen, die im Zuge der inflammatorischen Reaktion der Lunge verschiedene Chemokine ausschütten. Hierdurch werden neutrophile Zellen und im weiteren Verlauf alveolare Makrophagen zum Lungenbindegewebe und Lumen gelockt. Neutrophile Zellen sezernieren einen Protease-Cocktail, der hauptsächlich HNE und Proteinase 3 enthält. Hierdurch wird lokal die Protease/Antiprotease-Balance zu Gunsten der Proteasen verschoben, was u. a. zu einer unkontrollierten Elastase-Aktivität und in Folge hiervon zu einem überschießenden Abbau des Elastins der Alveolaren führt [J. E. Gadek et al., J. Clin. Invest. 68, 889–898 (1981); Z. Werb et al., J. Invest. Dermatol. 79, 154–159 (1982); A. Janoff, Am. Rev. Respir. Dis. 132, 417–433 (1985); P. J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269–280 (2000)]. Dieser Gewebeabbau verursacht einen Kollaps der Bronchien. Dies geht einher mit einer verminderten Elastizität der Lunge, was zu einer Behinderung der Atemströmung und beeinträchtigter Atmung führt. Darüber hinaus kann eine häufige und andauernde Entzündung der Lunge zu einem Remodeling der Bronchien und in der Folge zu einer Ausbildung von Läsionen führen. Solche Läsionen tragen zum Auftreten des chronischen Hustens bei, der eine chronische Bronchitis kennzeichnet.

[0016] Alpha-1-Antitrypsin (AAT) ist ein kleines körpereigenes Protein und stellt, wie oben erwähnt, den wichtigsten endogenen Elastase-Hemmer dar. Bei Patienten mit einer genetisch bedingten Defizienz dieses Proteins (AATD) ist die Protease/Antiprotease-Balance verschoben. Der Wirkradius und die Wirkdauer der HNE ist in AATD-Patienten entsprechend um einen Faktor 2.5 bzw. 6.5 erhöht [T. G. Liou und E. J. Campbell, Bioche-

mistry 1995, 16171–16177]. AATD-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ein Lungenemphysem oder COPD zu entwickeln, und bei vielen AATD-Patienten ist eine Lungentransplantation indiziert.

[0017] Die akute Lungenschädigung (ALI) sowie die ausgeprägtere Form hiervon, das akute Lungenversagen (ARDS), sind schwerwiegende Erkrankungen, die mit einer Mortalität von 50–60% einhergehen. Nach der Definition der North American-European Consensus Conference (NAECC) von 1994 sind ALI und ARDS definiert durch eine akute auslösende Erkrankung, bilaterale radiologisch sichtbare Infiltrate, einen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index von ≤ 300 mmHg (ALI) bzw. ≤ 200 mmHg (ARDS), einen pulmonal-kapillären Verschlussdruck von < 18 mmHg bzw. fehlende klinische Hinweise auf linksatriale Hypertension.

[0018] Der Entstehung einer akuten Lungenschädigung können sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Erkrankungen vorausgehen. Als lungenspezifische prädisponierende Faktoren gelten Aspiration von Mageninhalt, Pneumonien, Rauchgasvergiftung, Lungenkontusion sowie ein Beinahe-Ertrinken. Vor allem Magensaftaspiration und Pneumonien werden häufig als Ausgangserkrankung für ALI/ARDS pulmonalen Ursprungs gesehen. Als indirekte Ereignisse kommen vor allem Polytrauma, Sepsis, mehrfache Bluttransfusionen, akute Pankreatitis und Verbrennungen vor. Die Inzidenz liegt bei 17.9 Fällen für ALI bzw. 13.5 Fällen für ARDS pro 100 000 Einwohner und Jahr [Luhr et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1849–1861 (1999)].

[0019] Eine zentrale Rolle für die Entstehung dieser Erkrankungen stellen die massiven entzündlichen Veränderungen in der Lunge dar, die durch ein weitverzweigtes System von Mediatoren ausgelöst werden. Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Lungenschädigung spielen auch die neutrophilen Granulozyten, deren Anzahl sich mit dem Andauern des entzündlichen Prozesses ständig erhöht [Chollet-Martin et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 594–601 (1996)]. Die Wirkung der Mediatoren bedingt eine Schädigung der alveolokapillären Membranen, hieraus resultiert eine Permeabilitätssteigerung der alveolär-kapillären Barriere. Durch die Permeabilitätssteigerung kann proteinreiche Flüssigkeit in die Alveolen und auch in das Interstitium eindringen; es bildet sich ein pulmonales Niederdrucködem aus. Charakteristisch für ALI/ARDS ist, dass es sich hierbei um ein nicht-kardiogen induziertes Ödem handelt. Die Ödemflüssigkeit enthält vor allem Fibrin, Erythrozyten, Leukozyten, hyaline Membranen und andere Proteine. Das proteinreiche Exsudat führt zusammen mit den Produkten von aktivierten Neutrophilen zu einer Dysfunktion des Surfactants. Die inflammatorischen Prozesse führen zur Schädigung und zum Verlust von Pneumozyten des Typs II, die Surfactant bilden, so dass ein Herabsinken der Surfactant-Produktion resultiert. Durch den Surfactant-Mangel erhöht sich die Oberflächenspannung in den Alveolen; Alveolen kollabieren, es bilden sich Atelektasen aus. Bei weiter bestehender Perfusion entsteht somit eine Ventilations-Perfusions-Störung, die in einer Erhöhung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts mündet. Des Weiteren sinkt die Compliance herab, der alveoläre Totraum hingegen nimmt zu, denn es gibt auch Areale, die zwar belüftet, aber aufgrund einer pulmonalen Hypertension nicht mehr ausreichend perfundiert werden.

[0020] In der bronchoalveolaren Waschflüssigkeit von ARDS-Patienten (HALF) konnte eine erhöhte Elastase-Aktivität gemessen werden, die mit dem Schweregrad der Lungenschädigung einhergeht. In Tiermodellen, in denen die Lunge geschädigt wird (z. B. durch Gabe von LPS), kann dieser Effekt nachgestellt werden. Eine Behandlung mit Elastase-Hemmern (z. B. Sivelestat oder Elafin, s. u.) vermindert hier deutlich die Elastase-Aktivität in der RALF und verbessert die Lungenfunktion.

[0021] Zur Behandlung einer akuten Lungenschädigung, die mit SIRS assoziiert ist, ist ein Elastase-Hemmer in Japan und Südkorea zugelassen (Sivelestat, Elaspol®). Die reversible, aber reaktive Verbindung besitzt nur eine relativ schwache Wirksamkeit gegenüber der HNE (K, 200 nM) und wirkt ebenfalls gegenüber der Elastase des Pankreas (IC_{50} 5.6 μM). Der Wirkstoff wird intravenös verabreicht, eine orale Applikation ist nicht möglich.

[0022] Auch Elafin und strukturelle Analoga werden als therapeutisch nutzbare Elastase-Inhibitoren untersucht. Elafin ist ein körpereigenes kleines Protein, welches sowohl Elastase als auch Proteinase 3 hemmt. Aufgrund des proteinerigen Charakters ist jedoch eine orale Verabreichung von Elafin nicht möglich.

[0023] In WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863 und WO 2005/082864 werden verschiedene 1,4-Diaryl-dihydropyrimidin-2-on-Derivate als HNE-Inhibitoren zur Behandlung von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, akutem Koronarsyndrom, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz offenbart. Di- und Multimere solcher Verbindungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen werden in WO 2006/082412, WO 2006/136857 und WO 2007/042815 beansprucht. 4-Aryl-dihydropyrimidin-2-on-Derivate als Inhibitoren der Calciumkanal-Funktion zur Behandlung von Hypertonie werden in WO 2005/009392 beschrieben. In WO 2007/129060 werden Tetrahydropyrrrolpyrimidindione und Multimere hiervon als HNE-Inhibitoren offen-

bart. Zwischenzeitlich ist in WO 2008/003412 die Verwendung von 1,4-Diaryl-dihydropyrimidin-2-on-Derivaten zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie beschrieben worden.

[0024] WO 2007/129962 offenbart 2-Pyridon Derivate als Elastase Inhibitoren WO 2007/129963 offenbart Pyrazinon Derivate als Elastase Inhibitoren, deren Wirkstärke (IC 50) und metabolische Stabilität noch verbesserungswürdig sind, um so ein besseres therapeutisches Fenster zu erschliessen.

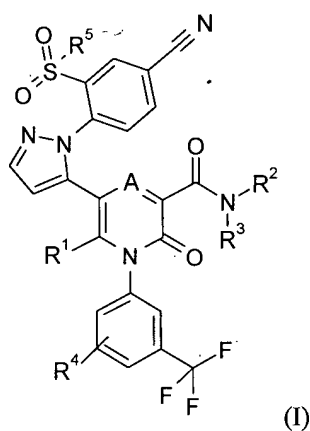
[0025] WO 2009/061271 offenbart spezifische Dihydropyrazinderivate und zwar 6-heteroaryl-5-methyl-3-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydropyrazin-2-carboxamid Derivate als Elastase Inhibitoren.

[0026] WO 2009/080199 offenbart 4-Cyanophenyl/pyridyl dihydropyrimidinone welche weiterhin eine Trifluorophenyl sowie eine Sulfonylsubstitution aufweisen, Die Bereitstellung weiterer Strukturklassen mit einer möglichst hohen Wirkstärke (IC 50) und hoher metabolischer Stabilität ist ein generelles Bedürfnis, um beispielsweise eine gewünschte Dosierung (e. g. once daily) oder auch kleinere Tablettenform zu erreichen.

[0027] Es wurde nun gefunden, dass sich bestimmte Pyridon und Pyrazinon Derivate in besonderem Maße für die Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen eignen. Diese im Folgenden beschriebenen Verbindungen sind niedermolekulare, nicht-reaktive und selektive Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), die überraschenderweise eine deutlich stärkere Inhibition (IC 50) und höhere metabolische Stabilität aufweisen im Vergleich zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen Diese Substanzen stellen somit vielversprechende Ausgangspunkte für neue Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von Erkrankungen der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems dar.

[0028] Die Pyrazinone und Pyridone der vorliegenden Erfindung zeichnen sich strukturell im Vergleich zu den Verbindungen aus dem Stand der Technik durch einen Sulfonyl-Substituenten in der ortho-Position zum 5-Ringheterocyclus aus, welcher überraschenderweise zu den oben beschriebenen verbesserten Eigenschaften der Verbindungen führt.

[0029] Im Einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für CH oder N steht,

R¹ steht für Methyl oder Ethyl,

R² und R³ stehen unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff,

R⁴ steht für H, F oder Cl welches in meta oder para Position zum 6-Ringheterocyclus den Phenylring substituiert,

R⁵ steht für (C₁-C₆)-Alkyl, das mit (C₁-C₄)-Alkoxy, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 6-gliedrigem Heteroaryl oder bis zu fünffach Fluor substituiert sein kann.

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

[0030] Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachstehend aufgeführten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d. h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren und Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

[0032] Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

[0033] Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

[0034] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z. B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

[0035] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

[0036] Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

[0037] Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

[0038] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

(C₁-C₆)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl, Neopentyl und n-Hexyl

(C₁-C₄)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy und tert.-Butoxy.

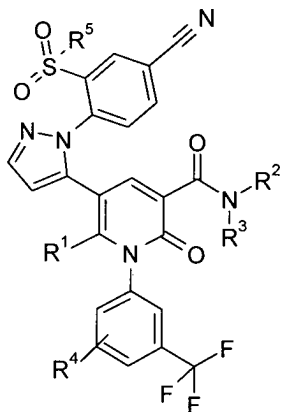
Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N,N-Diisopropylamino, N-n-Butyl-N-methylamino und N-tert.-Butyl-N-methylamino.

(C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische, gesättigte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 6 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt sind, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl.

[0039] Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

[0040] Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen gemäß Formel (Ia),



(Ia)

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

[0041] Besonders bevorzugt steht R¹ für Methyl.

[0042] Weiterhin besonders bevorzugt steht R⁴ für Wasserstoff.

[0043] In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform stehen R² und R³ für Methyl oder Wasserstoff, besonders bevorzugt steht R² für Methyl und R³ für H.

[0044] R⁵ steht in einer bevorzugten Ausführungsform für (C₁-C₆)-Alkyl, welches bis zu 5fach Fluor substituiert sein kann.

[0045] Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

[0046] Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

[0047] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel (I) in welcher
 A für CH oder N steht,
 R¹ für Methyl oder Ethyl,
 R² und R³ unabhängig voneinander für Methyl oder H,
 R⁴ steht für H, F oder Cl welches in meta oder para Position zum 6-Ringheterocyclus den Phenylring substituiert ist,
 R⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl welches bis zu 5fach Fluor substituiert sein kann steht,
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

[0048] Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher R² und R³ unabhängig voneinander für Methyl oder H stehen.

[0049] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I) in der
 A für N oder CH steht,

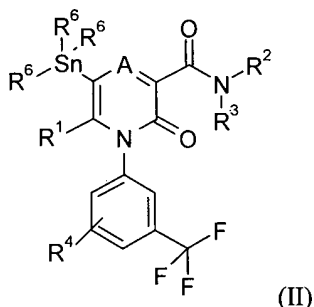
R¹, R² und R⁵ für Methyl stehen und
R³ und R⁴ für H stehen.

[0050] Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel (I) in welcher
A für CH oder N steht,
R¹ steht für Methyl
R² und R³ stehen unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff,
R⁴ steht für H,
R⁵ steht für (C₁-C₆)-Alkyl, das mit (C₁-C₄)-Alkoxy, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 6-gliedrigem Heteroaryl oder bis zu fünffach Fluor substituiert sein kann.
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

[0051] In einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform stehen R² und R³ unabhängig voneinander für Methyl oder H.

[0052] Besonders bevorzugt steht R⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl welches bis zu 5fach Fluor substituiert sein kann.

[0053] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



in welcher

R¹ für Methyl oder Ethyl,

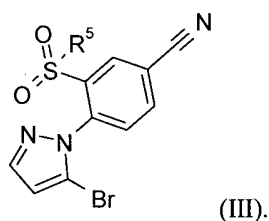
R² und R³ unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff und

R⁴ für H, F oder Cl welches in meta oder para Position zum 6-Ringheterocyclus den Phenylring substituiert,

R⁶ unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl

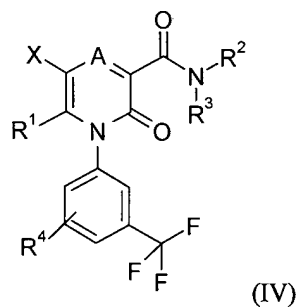
stehen,

in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt mit einer Verbindung der Formel III



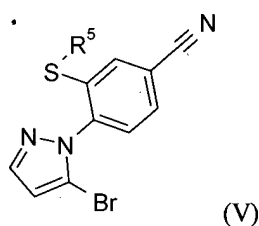
in welcher R⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, das mit (C₁-C₄)-Alkoxy, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 6-gliedrigem Heteroaryl oder bis zu fünffach Fluor substituiert sein kann, steht.

[0054] Verbindungen der Formel (II) können palladiumkatalysiert aus den entsprechenden Halogeniden der Formel IV

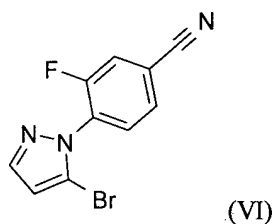


in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit geeigneten Zinnverbindungen hergestellt werden, wobei X Brom oder Iod sein kann. Die Herstellung von Verbindungen der Formel IV ist in WO 2007/129962 und WO 2007/129963 offenbart.

[0055] Verbindungen der Formel III werden durch Oxidation mit geeigneten Oxidationsmitteln der entsprechenden thiosubstituierten Vorläufer V

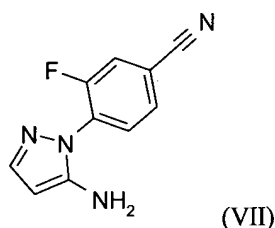


[0056] In welcher R^5 die oben genannte Bedeutung hat, gewonnen, welche ihrerseits durch Umsetzung der entsprechenden fluorhaltigen Verbindungen VI

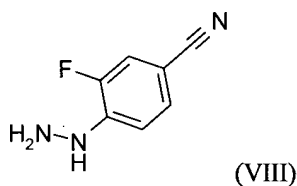


mit Thiolen oder Thiolaten der Formel R^5 -SH oder R^5 -S⁻ in Gegenwart einer Base hergestellt werden können.

[0057] Verbindung VI wird erhalten aus Verbindung VII



durch eine Sandmeier Reaktion. VII wird hergestellt aus dem Hydrazin VIII



durch säurevermittelte Reaktion mit 3,3-Dimethoxypropionitril. Das Hydrazin VIII wird gewonnen durch Umsetzung von käuflichem 3,4-Difluorbenzonitril mit Hydrazin.

und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) nach dem Fachmann bekannten Methoden in ihre Enantiomere und/oder Diastereomere trennt und/oder mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

[0058] Für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (I) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird 1,4-Dioxan verwendet.

[0059] Als Base für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (I) eignen sich übliche anorganische Basen wie beispielsweise Natriumcarbonat, Caesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat. Die Basen können als wässrige Lösung eingesetzt werden. Bevorzugt wird Natriumcarbonat verwendet. Die Base wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 100 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (III), eingesetzt.

[0060] Als Katalysatoren für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (I) eignen sich palladiumenthaltende Reagenzien wie beispielsweise Palladium-triphenylphosphan(1:4). Darüberhinaus können auch Kombinationen aus palladiumenthaltenden Reagenzien und Kupfer(I)iodid wie beispielsweise Palladium-triphenylphosphan(1:4) und Kupfer(I)iodid eingesetzt werden. Bevorzugt wird Palladium-triphenylphosphan(1:4) verwendet. Der Katalysator wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.01 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (III), eingesetzt.

[0061] Der Verfahrensschritt (II) + (III) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, bevorzugt bei +60°C bis +120°C, besonders bevorzugt bei +120°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 20 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei erhöhtem Druck (Eigendruck des Lösungsmittels) im geschlossenen Gefäß in einer Mikrowellenapparatur.

[0062] Für den Verfahrensschritt (IV) → (II) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Methyl-ethylketon, Methyl-tert.-butylketon, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird 1,4-Dioxan verwendet.

[0063] Als Zinnreagenz für den Verfahrensschritt (IV) → (II) eignen sich übliche Distannane und organische Zinnhalogenide wie beispielsweise Hexamethyldistannan, Hexabutyl-distannan und Tri-n-butylzinnchlorid. Bevorzugt wird Hexamethyldistannan verwendet. Das Zinnreagenz wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (IV), eingesetzt.

[0064] Als Katalysatoren für den Verfahrensschritt (IV) → (II) eignen sich palladiumenthaltende Reagenzien wie beispielsweise Palladium-triphenylphosphan(1:4). Darüberhinaus können Additivs wie beispielsweise Lithiumchlorid und 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol zugesetzt werden. Bevorzugt wird Palladium-triphenylphosphan(1:4) verwendet. Der Katalysator wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.01 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (IV), eingesetzt.

[0065] Der Verfahrensschritt (IV) → (II) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, bevorzugt bei +60°C bis +120°C, besonders bevorzugt bei +120°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0066] Für den Verfahrensschritt (V) → (III) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwas-

serstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dichlormethan verwendet.

[0067] Als Oxidationsmittel für den Verfahrensschritt (V) → (III) eignet sich Wasserstoffperoxid, Natriummetaperiodat, Oxone, sowie übliche Persäuren und Hydroperoxide wie beispielsweise 3-Chlorbenzylperoxyäure und tert-Butylhydroperoxid. Bevorzugt wird 3-Chlorbenzylperoxyäure verwendet. Das Oxidationsmittel wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (V), eingesetzt.

[0068] Der Verfahrensschritt (V) → (III) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -20°C bis $+25^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei 0°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0069] Für den Verfahrensschritt (VI) → (V) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird N,N-Dimethylformamid verwendet.

[0070] Als schwefelenthaltender Reaktionspartner für den Verfahrensschritt (VI) → (V) eignen sich sowohl Thiole als auch anorganische Salze von Thiolen wie beispielsweise Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiummethanthiolat. Die Thiolkomponente wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VI), eingesetzt.

[0071] Als Base für den Verfahrensschritt (VI) → (V) eignen sich übliche anorganische Basen wie beispielsweise Natriumcarbonat, Caesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat. Bevorzugt wird Kaliumcarbonat verwendet. Die Base wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 100 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VI), eingesetzt.

[0072] Der Verfahrensschritt (VI) → (V) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei $+25^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0073] Für den Verfahrensschritt (VII) → (VI) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Methylethylketon, Methyl-tert.-butylketon, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Acetonitril verwendet.

[0074] Als Diazotierungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) → (VI) eignen sich übliche organische und anorganische Nitrite wie beispielsweise 1,1-Dimethylethylnitrit, Natriumnitrit, tert-Butylnitrit, Isoamylnitrit, n-Butylnitrit oder n-Pentylnitrit. Bevorzugt wird n-Pentylnitrit verwendet. Das Diazotierungsmittel wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VII), eingesetzt.

[0075] Zur Einführung des Broms im Verfahrensschritt (VII) → (VI) eignen sich in einer Sandmeier Reaktion üblicherweise verwendbare Reagenzien wie beispielsweise Gemische aus Kupfer(I)- und Kupfer(II)bromid, Bromwasserstoffsäure und Kupfer, Bromwasserstoffsäure und Essigsäure, Tribrommethan und Brom. Bevorzugt werden Gemische aus Kupfer(I)- und Kupfer(II)bromid verwendet. Das bromenthaltende Reagenz wird

im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 100 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VII), eingesetzt. Kupfer(II)bromid wird in katalytischen Mengen zugesetzt.

[0076] Der Verfahrensschritt (VII) → (VI) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei $+25^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0077] Für den Verfahrensschritt (VIII) → (VII) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Ethanol verwendet.

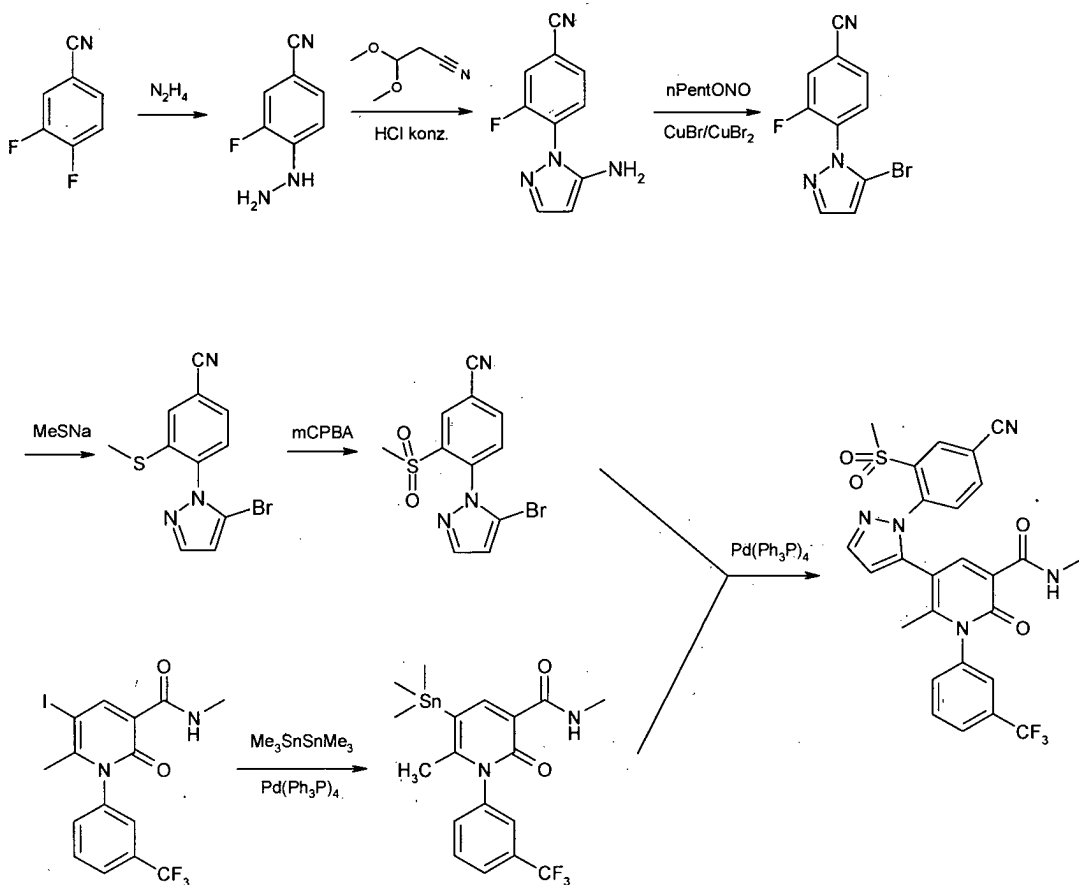
[0078] Als Säure für den Verfahrensschritt (VIII) → (VII) eignen sich übliche organische und anorganische Säuren wie beispielsweise konzentrierte Salzsäure, verdünnte Salzsäure, oder Schwefelsäure. Bevorzugt wird konzentrierte Salzsäure verwendet. Die Säure wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.25 Mol bis 100 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VIII), eingesetzt.

[0079] Der Verfahrensschritt (VIII) → (VII) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+80^{\circ}\text{C}$ bis $+120^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0080] Für den Verfahrensschritt 3,4-Difluorbenzonitril + Hydrazin → (VIII) geeignete Lösungsmittel sind übliche organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Dazu zählen beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Acetonitril verwendet.

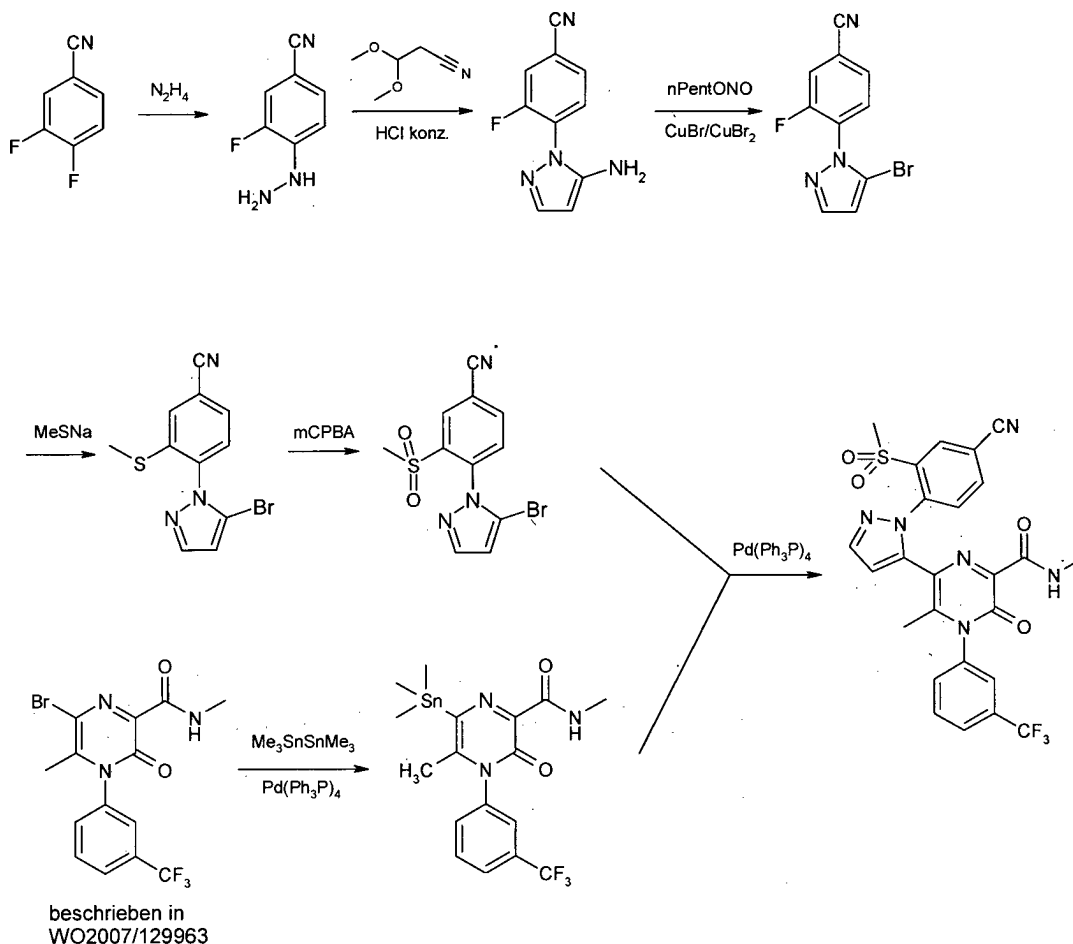
[0081] Der Verfahrensschritt 3,4-Difluorbenzonitril + Hydrazin → (VIII) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+50^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei $+80^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z. B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Schema 1:



beschrieben in
WO2007/129962

Schema 2:



[0082] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

[0083] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind niedermolekulare, nicht-reaktive und selektive Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die überraschenderweise eine deutlich stärkere Inhibition dieser Protease im Vergleich zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen zeigen. Darüber hinaus weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen unerwartet eine niedrigere in vitro-Clearance gegenüber Hepatozyten auf und verfügen damit über eine verbesserte metabolische Stabilität.

[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher in besonderem Maße zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere solchen, bei denen im Zuge eines Entzündungsgeschehens und/oder eines Gewebe- oder Gefäßumbaus die neutrophile Elastase (HNE) involviert ist.

[0085] Dazu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Erkrankungen wie die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und andere Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das akute Atemwegssyndrom (ARDS), akute Lungenschädigung (ALI), alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), Lungenfibrose, Lungenemphysem, zystische Fibrose (CF), akutes Koronarsyndrom (ACS), Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) und andere autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Aneurysmen, Sepsis (SIRS), multiples Organversagen (MODS, MOF), Arteriosklerose, entzündliche Erkrankungen der Niere, chronische Darmentzündungen (IBD, CD, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoide Erkrankungen, entzündliche Hauterkrankungen sowie entzündliche Augenerkrankungen.

[0086] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktives Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen

der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasie, Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z. B. Heuschnupfen) und von Polypen.

[0087] Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteriellen sowie venösen Thrombosen, diabetischer und nicht-diabetischer Nephropathie, der Glomerulonephritis, der Glomerulosklerose, des nephrotischen Syndroms, der hypertensiven Nephrosklerose, der Mikroalbuminurie, der akuten und chronischen Niereninsuffizienz, des akuten und chronischen Nierenversagens, Cystitis, Urethritis, Prostatitis, Epidymitis, Oophoritis, Salpingitis, Vulvovaginitis, erektiler Dysfunktion, Hunner-Geschwür, Peyronie-Krankheit, arterieller Hypertonie, Schock, atrialen und ventrikulären Arrhythmien, transitorischen und ischämischen Attacken, Herzmuskelschwäche, Hirnschlag, endothelialer Dysfunktion, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, Ödembildung wie zum Beispiel pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem und Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, bei erhöhtem Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie bei erhöhten Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), von Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien) sowie metabolischen Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz, Fettsucht (Adipositas) und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), Krebserkrankungen (Hautkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Knochenmarktumore, Leukämien, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie bösartige Tumore des lymphoproliferativen Systems wie z. B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom), von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), Immunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis wie z. B. Dermatitis abacribus, Dermatitis actinica, Dermatitis allergica, Dermatitis ammoniacalis, Dermatitis artefacta, Dermatitis autogenica, Dermatitis atrophicans, Dermatitis calorica, Dermatitis combustionis, Dermatitis congelationis, Dermatitis cosmetica, Dermatitis escharotica, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis gangraenose, Dermatitis haemostatica, Dermatitis herpetiformis, Dermatitis lichenoides, Dermatitis linearis, Dermatitis maligna, Dermatitis medimencatosa, Dermatitis palmaris et plantaris, Dermatitis parasitaria, Dermatitis photoallergica, Dermatitis phototoxica, Dermatitis pustularis, Dermatitis seborrhoica, Dermatitis solaris, Dermatitis toxica, Dermatitis ulcerosa, Dermatitis veneata, infektiöse Dermatitis, pyogene Dermatitis und Rosszea-artige Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematoses, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von entzündlichen Augenerkrankungen (Saccoidosis, Blepharitis, Conjunctivitis, Iritis, Uveitis, Chorioiditis, Ophthalmitis), viralen Erkrankungen (durch Influenza-, Adeno- und Coronaviren, wie z. B. HPV, HCMV, HIV, SARS), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis wie z. B. Arthritis alcaptonurica, Arthritis ankylosans, Arthritis dysenterica, Arthritis exsudativa, Arthritis fungosa, Arthritis gonorrhoeica, Arthritis mutilans, Arthritis psoriatica, Arthritis purulenta, Arthritis rheumatica, Arthritis serosa, Arthritis syphilitica, Arthritis tuberculosa, Arthritis urica, Arthritis villonodularis pigmentosa, atypische Arthritis, hämophile Arthritis, juvenile chronische Arthritis, rheumatoide Arthritis und metastatische Arthritis, des weiteren das Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Sjörgen-Syndrom, Clutton-Syndrom, Poncet-Syndrom, Pott-Syndrom und Reiter-Syndrom, vielfältige Formen der Arthropathien wie z. B. Arthropathie deformans, Arthropathie neuropathica, Arthropathie ovaripriva, Arthropathie psoriatica und Arthropathie tabica, systemische Sklerosen, vielfältige Formen der entzündlichen Myopathien wie z. B. Myopathie epidemica, Myopathie fibrosa, Myopathie myoglobinurica, Myopathie ossificans, Myopathie ossificans neurotica, Myopathie ossificans progressiva multiplex, Myopathie purulenta, Myopathie rheumatica, Myopathie trichinosa, Myopathie tropica und Myopathie typhosa, sowie das Günther-Syndrom und das Münchmeyer-Syndrom), von entzündlichen Arterienveränderungen (vielfältige Formen der Arteritis wie z. B. Endarteritis, Mesarteritis, Periarteritis, Panarteritis, Arteritis rheumatica, Arteritis deformans, Arteritis temporalis, Arteritis cranialis, Arteritis gigantocellularis und Arteritis granulomatosa, sowie das Horton-Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom und die Takayasu-Arteritis), des Muckle-Well-Syndroms, der Kikuchi-Krankheit, von Polychondritis, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit

einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise Katarakt, Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz, Lepra, Sezary-Syndrom und paraneoplastisches Syndrom, bei Abstossungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

[0088] Aufgrund ihres Eigenschaftsprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), akuter Lungenschädigung (ALI), akutem Atemwegssyndrom (ARDS), Lungenemphysem, alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), zystischer Fibrose (CF), Sepsis und systemisch-inflammatorischem Response-Syndrom (SIRS), multiples Organversagen (MOF, MODS), entzündlichen Darmerkrankungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis), chronischer Bronchitis, Bronchiolitis, Asthma, Rhinitis, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Haut- und Augenkrankheiten, Arteriosklerose und Krebserkrankungen.

[0089] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

[0090] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

[0091] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

[0092] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0093] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren;
- Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);
- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- Prostacyclin-Analoga, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil oder Epoprostenol;
- Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise N,N'-Dicyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl}-harnstoff;
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazine oder Trimetazidine;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;

- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika;
- bronchodilatatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie insbesondere Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Formoterol oder Salmeterol, oder aus der Gruppe der Anticholinergika, wie insbesondere Ipratropiumbromid;
- anti-inflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glucocorticoide, wie insbesondere Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason; und/oder
- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

[0094] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Bortezomib, Canertinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lestaurtinib, Lonafarnib, Pegaptinib, Peltinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, Tandutinib, Tipifarnib, Vatalanib, Fasudil, Lonidamin, Leflunomid, BMS-3354825 oder Y-27632, eingesetzt.

[0095] Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

[0096] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

[0097] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

[0098] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

[0099] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, DU-176b, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

[0100] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight(LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

[0101] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

[0102] Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika verstanden.

[0103] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

[0104] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

[0105] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazolol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

[0106] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin II-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

[0107] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

[0108] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

[0109] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

[0110] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spirolacton oder Eplerenon, verabreicht.

[0111] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A oder BA-1049, verabreicht.

[0112] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, verabreicht.

[0113] Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACHAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

[0114] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht.

[0115] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

[0116] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

[0117] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

[0118] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

[0119] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

[0120] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

[0121] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

[0122] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiquaside oder Pamaqueside, verabreicht.

[0123] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

[0124] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

[0125] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT(= IBAT)-Inhibitoren wie z. B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

[0126] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

[0127] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0128] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

[0129] Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

[0130] Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z. B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

[0131] Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. inhalativ, intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

[0132] Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer, Aerosole), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z. B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

[0133] Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die inhalative Applikation.

[0134] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

[0135] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

[0136] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

[0137] Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

[0138] Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen:

aq.	wässrig, wässrige Lösung
c	Konzentration
cat.	katalytisch
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dest.	destilliert
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
ent	enantiomerenrein, Enantiomer
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)

HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min.	Minute(n)
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl-tert.-butylether
NMR	Kernresonanzspektrometrie
nPentONO	n-Pentylnitrit
Ph	Phenyl
quant.	quantitativ (bei Ausbeute)
rac	racemisch, Racemat
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Schmp.	Schmelzpunkt
tBu	tert.-Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

HPLC-, LC-MS- und GC-MS-Methoden:

Methode 1

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm \times 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A \rightarrow 3.0 min 10% A \rightarrow 4.0 min 10% A \rightarrow 4.1 min 100% Fluss: 2,5 ml/min, Ofen: 55°C; Fluss 2/ml; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 \times 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 1.2 min 5% A \rightarrow 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210–400 nm.

Methode 3

Gerätetyp MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 \times 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A \rightarrow 3.0 min 10% A \rightarrow 4.0 min 10% A \rightarrow 4.01 min 100% A (Flow 2.5 ml) \rightarrow 5.00 min 100% A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

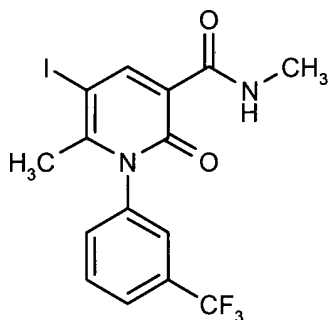
Methode 4

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 \times 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.1 min 90% A \rightarrow 1.5 min 10% A \rightarrow 2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A,

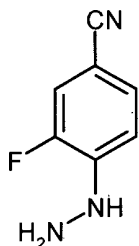
5-Iod-N,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid



[0139] Die Herstellung erfolgte wie in WO 2007/129962 beschrieben.

Beispiel 2A,

3-Fluor-4-hydrazinobenzonitril

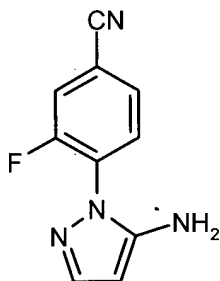


[0140] 20 g (0.141 mol) 3,4-Difluorbenzonitril wurden in 250 ml Acetonitril vorgelegt und tropfenweise mit 35.6 ml (0.719 mol) Hydrazinhydrat (1:1) versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand zuerst mit Wasser und dann mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 20.17 g (95 d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESpos): $m/z = 153$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3A,

4-(5-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-fluorbenzonitril



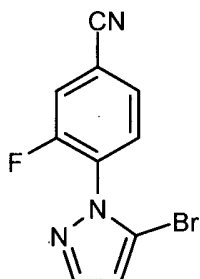
[0141] 42 μ l (0.340 mmol) 3,3-Dimethoxypropanonitril und 62 mg (0.408 mmol) 3-Fluor-4-hydrazinobenzonitril wurden in 900 μ l Ethanol vorgelegt und mit 180 μ l konz. Salzsäure versetzt. Anschließend wurde 1 h bei 100°C gerührt. Das Produkt wurde direkt mittels präparativer HPLC (Methanol/Wasser-Gradient) isoliert. Man erhielt 55 mg (80% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.10$ (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.45 (d, 1H).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.58$ min; MS (ESpos): $m/z = 203$ $[M+H]^+$.

Beispiel 4A,

4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-fluorbenzonitril

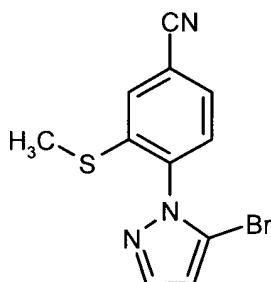


[0142] 153 mg (0.757 mmol) 4-(5-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-fluorbenzonitril wurden in 3 ml Acetonitril gelöst und zu einer Lösung aus 151 μ l (1.135 mmol) Pentylnitrit und 130 mg (0.908 mmol) Kupfer(I)bromid in 3 ml Acetonitril zugetropft. Anschließend wurden 2 mg (0.009 mol) Kupfer(II)dibromid zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert. Man erhielt 101 mg (50% d. Tb.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 6.79 (d, 1H).
LC-MS (Methode 4): R_t = 0.58 min; MS (ESpos): m/z = 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 5A,

4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-(methylsulfanyl)benzonitril

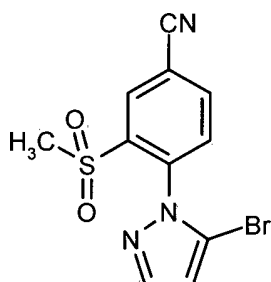


[0143] 290 mg (1.090 mmol) 4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-fluorbenzonitril wurden in 3 ml DMF vorgelegt und nacheinander mit 76 mg (1.090 mmol) Natriummethanthiolat und 376 mg (2.725 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt bevor das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt. Man erhielt 257 mg (77% d. Th.) der Zielverbindung in 95%iger Reinheit.

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.12 min; MS (ESpos): m/z = 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 6A,

4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-(methylsulfonyl)benzonitril

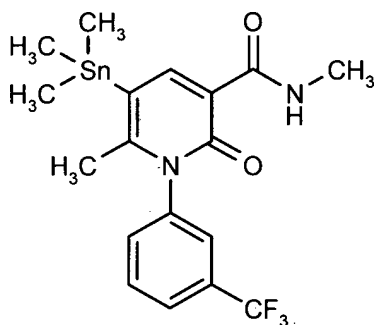


[0144] 257 mg (0.830 mmol) 4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-(methylsulfanyl)benzonitril wurden in 7 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 494 mg (2.075 mmol) 72.5%iger 3-Chlorbenzolcarboperoxosäure versetzt.

Anschließend wurde 30 min bei 0°C gerührt bevor man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen ließ und über Nacht nachrührte. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 282 mg (98% d. Tb.) der Zielverbindung in 95%iger Reinheit.
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.83$ min; MS (ESpos): $m/z = 326$ [M+H]⁺.

Beispiel 7A

N,6-Dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-5-(trimethylstannyl)-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid

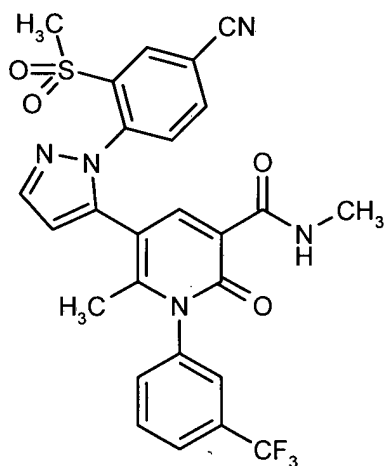


[0145] 1 g (2.293 mmol) 5-Iod-N,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid wurde in 20 ml 1,4-Dioxan vorgelegt und nacheinander mit 570 μ l (2.751 mmol) Hexamethyldistannan, 301 mg (7.107 mmol) Lithiumchlorid, 25 mg (0.0115 mmol) 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol und 265 mg (0.229 mmol) Palladium-triphenylphosphan(1:4) versetzt. Anschließend wurde 2.5 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigester 1:1). Man erhielt 610 mg (56% d. Th.) der Zielverbindung.
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.20$ min; MS (ESpos): $m/z = 475$ [M+H]⁺.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

5-[1-[4-Cyan-2-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl]-N,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid



[0146] 69 mg (0.211 mmol) 4-(5-Brom-1H-pyrazol-1-yl)-3-(methylsulfonyl)benzonitril wurden in 2 ml 1,4-Dioxan vorgelegt und nacheinander mit 100 mg (0.211 mmol) N,6-Dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-5-(trimethylstannyl)-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid, 12 mg (0.011 mmol) Palladium-triphenylphosphan(1:4) und 211 μ l (0.423 mmol) Natriumcarbonatlösung (2 M in Wasser) versetzt bevor das Reaktionsgemisch 1 h bei 120°C und 300 W in der Mikrowelle (CEM) gerührt wurde. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert. Man erhielt 30 mg (25% d. Th.) der Zielverbindung.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.08$ (q, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.83 (t, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.71 (d, 3H), 1.95 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.19$ min; MS (ESpos): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

[0147] Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend beschriebenen Assays gezeigt werden:

Abkürzungen:

AMC	7-Amido-4-methylcumarin
BSA	bovine serum albumin
HEPES	N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-2-ethansulfonsäure
HNE	humane neutrophile Elastase
IC	Inhibitionskonzentration
MeOSuc	Methoxysuccinyl
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/v	Gewicht zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

B-1. In vitro HNE-Inhibitionstest

[0148] Die Wirkstärke der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in einem in vitro-Hemmtest ermittelt. Die HNE-vermittelte amidolytische Spaltung eines geeigneten Peptidsubstrates führt hierbei zu einer Fluoreszenzlichtzunahme. Die Signalintensität des Fluoreszenzlichtes ist direkt proportional zur Enzymaktivität. Die Wirkkonzentration einer Testverbindung, bei der die Hälfte des Enzyms inhibiert ist (50% Signalintensität des Fluoreszenzlichtes), wird als IC_{50} -Wert angegeben.

Ausführung:

[0149] In einer 384 Loch-Mikrotiterplatte werden in einem Testvolumen von insgesamt 50 μ l Testpuffer (0.1 M HEPES pH 7.4, 0.5 M NaCl, 0.1% w/v BSA, 1% v/v DMSO), Enzym (80 pM HNE; Fa. Serva, Heidelberg) und Substrat (20 μ M MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC; Fa. Bachem, Weil am Rhein) bei An- und Abwesenheit der Testsubstanz zwei Stunden bei 37°C inkubiert. Die Fluoreszenzlichtintensität der Testansätze wird gemessen (Ex. 380 nm, Em. 460 nm). Die IC_{50} -Werte werden durch eine Auftragung der Fluoreszenzlichtintensität gegenüber der Wirkstoffkonzentration ermittelt.

[0150] Für die erfindungsgemäßen Verbindungen repräsentative IC_{50} -Werte (bei einer HNE-Konzentration von 80 pM) sind in der folgenden Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A: Hemmung der humanen neutrophilen Elastase (HNE)

Ausführungsbeispiel Nr.	IC_{50} [nM]
1	0,5

[0151] Für 5-[1-(4-Cyanphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-3-carboxamid aus WO 2007/129962 wurde in diesem Test ein IC_{50} von 1,1 nM gemessen.

B-2. CYP-Inhibitionstest

[0152] Die Fähigkeit von Substanzen, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 im Menschen inhibieren zu können, wird untersucht mit gepoolten Human-Lebermikrosomen als Enzymquelle in Gegenwart von Standardsubstraten (s. u.), die CYP-spezifische Metaboliten bilden. Die Inhibitionseffekte werden bei sechs verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen untersucht [2.8, 5.6, 8.3, 16.7, 20 (oder 25) sowie 50 μ M], mit dem Ausmaß der CYP-spezifischen Metabolitenbildung der Standardsubstrate in Abwesenheit der Testverbindungen verglichen und die entsprechenden IC_{50} -Werte berechnet. Ein Standard-Inhibitor, der eine einzelne CYP-Isoform spezifisch inhibiert, wird immer mit inkubiert, um Ergebnisse zwischen verschiedenen Serien vergleichbar zu machen.

Durchführung:

[0153] Die Inkubation von Phenacetin, Diclofenac, Tolbutamid, Dextromethorphan oder Midazolam mit Human-Lebermikrosomen in Gegenwart von jeweils sechs verschiedenen Konzentrationen einer Testverbindung (als potentiell Inhibitor) wird auf einer Workstation durchgeführt (Tecan, Genesis, Crailsheim, Deutschland). Standard-Inkubationsgemische enthalten 1.3 mM NADP, 3.3 mM $MgCl_2 \times 6 H_2O$, 3.3 mM Glukose-6-phosphat, Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (0.4 U/ml) und 100 mM Phosphat-Puffer (pH 7.4) in einem Gesamtvolumen von 200 μ l. Testverbindungen werden bevorzugt in Acetonitril gelöst. 96-Lochplatten werden eine definierte Zeit bei 37°C mit gepoolten Human-Lebermikrosomen inkubiert. Die Reaktionen werden durch Zugabe von 100 μ l Acetonitril, worin sich ein geeigneter interner Standard befindet, abgestoppt. Gefällte Proteine werden durch Zentrifugation abgetrennt, die Überstände werden vereinigt und mittels LC-MS/MS analysiert.

B-3. Hepatozytenassay zur Bestimmung der metabolischen Stabilität

[0154] Die metabolische Stabilität von Testverbindungen gegenüber Hepatozyten wird bestimmt, indem die Verbindungen bei niedrigen Konzentrationen (bevorzugt unter oder um 1 μ M) und bei niedrigen Zellzahlen (bevorzugt bei $1 \cdot 10^6$ Zellen/ml) inkubiert werden, um möglichst lineare kinetische Bedingungen im Versuch sicherzustellen. Sieben Proben aus der Inkubationslösung werden in einem festgelegten Zeitraster für die LC-MS-Analytik entnommen, um die Halbwertszeit (d. h. den Abbau) der jeweiligen Verbindung zu bestimmen. Aus dieser Halbwertszeit werden unterschiedliche "Clearance"-Parameter (CL) und " F_{max} "-Werte berechnet (s. u.).

[0155] Die CL- und F_{max} -Werte stellen ein Maß für den Phase 1- und Phase 2-Metabolismus der Verbindungen in den Hepatozyten dar. Um den Einfluss des organischen Lösungsmittels auf die Enzyme in den Inkubationsansätzen möglichst klein zu halten, wird dessen Konzentration im Allgemeinen auf 1% (Acetonitril) bzw. 0.1% (DMSO) begrenzt.

[0156] Für alle Spezies und Rassen wird mit einer Hepatozyten-Zellzahl in der Leber von $1.1 \cdot 10^8$ Zellen/g Leber gerechnet. CL-Parameter, deren Berechnung auf Halbwertszeiten beruhen, die wesentlich über die Inkubationszeit hinausgehen (üblicherweise 90 Minuten), können nur als grobe Richtwerte angesehen werden.

[0157] Die berechneten Parameter und deren Bedeutung sind:

Fmax well-stirred [%]	maximal mögliche Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation
Berechnung:	$(1 - CL_{blood \text{ well-stirred}} / QH) \cdot 100$
CL _{blood well-stirred} [L/(h·kg)]	berechnete Blut-Clearance (well stirred-Modell)
Berechnung:	$(QH \cdot CL'_{intrinsic}) / (QH + CL'_{intrinsic})$
CL' _{intrinsic} [ml/(min·kg)]	maximale Fähigkeit der Leber (der Hepatozyten), eine Verbindung zu metabolisieren (unter der Annahme, dass der Leberblutfluss nicht geschwindigkeitslimitierend ist)
Berechnung:	CL' _{intrinsic} , apparent-speziesspezifische Hepatozytenzahl [$1.1 \cdot 10^8$ /g Leber]·speziesspezifisches Lebergewicht [g/kg]
CL' _{intrinsic, apparent} [ml/(min·mg)]	normiert die Eliminationskonstante, indem diese durch die eingesetzte Hepatozyten-Zellzahl ($x \cdot 10^6$ /ml) dividiert wird
Berechnung:	kel [1/min]/(Zellzahl [$x \cdot 10^6$]/Inkubationsvolumen [ml])

(QH = speziesspezifischer Leberblutfluss).

[0158] Für die erfindungsgemäßen Verbindungen repräsentative Werte aus diesem Assay nach Inkubation der Verbindungen mit Ratten-Hepatozyten sind in der folgenden Tabelle B wiedergegeben:

Tabelle B: berechnete Blut-Clearance und Bioverfügbarkeit nach Inkubation mit Ratten-Hepatozyten

Ausführungsbeispiel Nr.	CL _{blood} [L/(h·kg)]	F _{max} [%]
1	2,7	35

[0159] Für 5-[1-(4-Cyanphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2-dihydro-pyridin-3-carboxamid aus WO 2007/129962 wurde in diesem Test ein CL_{blood} von 3,6 L/(h·kg) und ein F_{max} von 15% gemessen.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

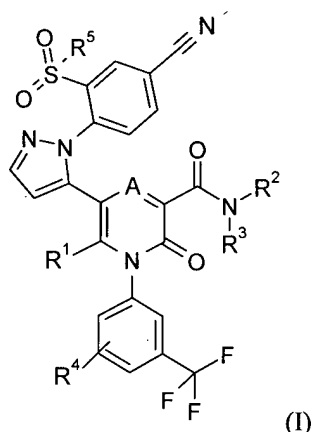
- WO 2004/024700 [0023]
- WO 2004/024701 [0023]
- WO 2005/082863 [0023]
- WO 2005/082864 [0023]
- WO 2006/082412 [0023]
- WO 2006/136857 [0023]
- WO 2007/042815 [0023]
- WO 2005/009392 [0023]
- WO 2007/129060 [0023]
- WO 2008/003412 [0023]
- WO 2007/129962 [0024, 0054, 0139, 0151, 0159]
- WO 2007/129963 [0024, 0054]
- WO 2009/061271 [0025]
- WO 2009/080199 [0026]
- WO 00/06568 [0093]
- WO 00/06569 [0093]
- WO 02/42301 [0093]
- WO 03/095451 [0093]
- WO 01/19355 [0093]
- WO 01/19776 [0093]
- WO 01/19778 [0093]
- WO 01/19780 [0093]
- WO 02/070462 [0093]
- WO 02/070510 [0093]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Stockley, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 49–52 (1999) [0005]
- M. Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 13S–24S [0007]
- G. E. D'Alonzo et al., Ann. Intern. Med. 1991, 115, 343–349 [0007]
- Ghofrani et al., Herz 2005, 30, 296–302 [0009]
- E. B. Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 609–619 [0009]
- T. Ito et al., Curr. Med. Chem. 2007, 14, 719–733 [0009]
- Rabinovitch et al., Lab. Invest. 55, 632–653 (1986) [0010]
- Todorovich-Hunter et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 213–223 (1992) [0010]
- Rabinovitch, Am. J. Physiol. 277, L5–L12 (1999) [0010]
- Zaidi et al., Circulation 105, 516–521 (2002) [0010]
- Cowan et al., Nature Med. 6, 698–702 (2000) [0010]
- Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venedig 2003 [0011]
- G. Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 5S–12S [0011]
- P. J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269–280 (2000) [0015]
- J. E. Gadek et al., J. Clin. Invest. 68, 889–898 (1981) [0015]
- Z. Werb et al., J. Invest. Dermatol. 79, 154–159 (1982) [0015]
- A. Janoff, Am. Rev. Respir. Dis. 132, 417–433 (1985) [0015]
- P. J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269–280 (2000) [0015]
- T. G. Liou und E. J. Campbell, Biochemistry 1995, 16171–16177 [0016]
- Luhr et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, 1849–1861 (1999) [0018]
- Chollet-Martin et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 594–601 (1996) [0019]

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

A für CH oder N steht,

R¹ steht für Methyl oder Ethyl,

R² und R³ stehen unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff,

R⁴ steht für H, F oder Cl welches in meta oder para Position zum 6-Ringheterocyclus den Phenylring substituiert,

R⁵ steht für (C₁-C₆)-Alkyl, das mit (C₁-C₄)-Alkoxy, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 6-gliedrigem Heteroaryl oder bis zu fünffach Fluor substituiert sein kann.

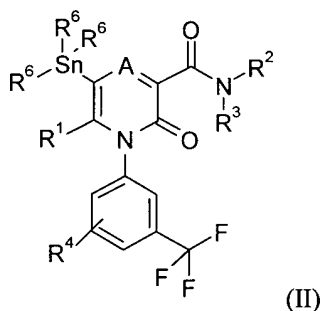
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher A für CH steht sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, oder 2, in welcher R² für Methyl und R³ für H stehen, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in welcher R⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl welches bis zu 5-fach Fluor substituiert sein kann steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



in welcher

R¹ für Methyl oder Ethyl,

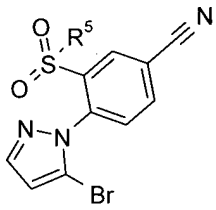
R² und R³ unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff und

R⁴ für H, F oder Cl welches in meta oder para Position zum 6-Ringheterocyclus den Phenylring substituiert,

R⁶ unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl

stehen.

in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt mit einer Verbindung der Formel III



(III).

in welcher R⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, das mit (C₁-C₄)-Alkoxy, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 6-gliedrigem Heteroaryl oder bis zu fünffach Fluor substituiert sein kann, steht

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der akuten Lungenschädigung (ALI), des akuten Atemwegssyndroms (ARDS), des Lungenemphysems, der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD) und der zystischen Fibrose (CF).

8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der akuten Lungenschädigung (ALI), des akuten Atemwegssyndroms (ARDS), des Lungenemphysems, der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD) und der zystischen Fibrose (CF).

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kinase-Inhibitoren, Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, Stimulatoren und Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase, Prostacyclin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren, beta-adrenerge Rezeptor-Agonisten, Anticholinergika und Glucocorticoide.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen